

## تحقیقات جدید درباره علت تشکیل و درمان دارویی

### سنگهای مجاری صفراوی

مجله نظام پزشکی

سال چهارم، شماره ۳، صفحه ۲۳۴، ۱۳۵۳

دکتر سید حسین میر مجلسی \*

تعریف میسل: میسل به اجتماعی از ملکولهای يك یا چند ماده لیپیدی که در آب محلول باشد گفته میشود. اگر ملکولهای تشکیل دهنده میسل فقط از يك ماده (مثلا املاح صفراوی) باشند در این صورت بنام میسل ساده (Simple Micelles) نامیده میشوند. اگر ملکولهای تشکیل دهنده میسل بیش از يك نوع ماده شیمیائی (مثلا از املاح صفراوی و فسفولیپیدها) باشد آنها را میسلهای مختلط (Mixed micelles) مینامند. در صفرا، املاح صفراوی و فسفولیپیدها میسلهای مختلطی تشکیل میدهند و کلسترول را که به تنهایی در آب حل نمی شود در خود حل می کنند.

ملکولهای املاح صفراوی اگر با غلظت کم در آب موجود باشند، بصورت پراکنده و جدا از هم قرار میگیرند. اگر غلظت املاح صفراوی بالا برده شود ملکولهای این املاح دور هم جمع شده ذرات کوچک متحدالشکل را که همان میسلها باشند بوجود میآورند. بنابراین تغییر محلول ساده به محلول میسلی، به غلظت ماده مربوطه بستگی دارد. حدودی از غلظتهای املاح صفراوی را که در آن املاح صفراوی از محلول ساده به محلول میسلی تبدیل میگردند، غلظت بحرانی میسلی املاح صفراوی (Critical micellar concentration) مینامند. برای تشکیل میسل، ملکول ماده شیمیائی باید دارای ساختمان خاصی باشد. بعضی از قسمتهای این ملکول در آب قابل حل است. این قسمتها را قسمت های هیدروفیل یا آب دوست می گویند. قسمتهای دیگری از ملکول که غیر قابل حل در آب است بنام قسمت های هیدروفوب یا از آب ترسنده مینامند. ملکولهایی که هم دارای قسمت های هیدروفیل و هم قسمت های هیدروفوب باشند ملکولهای آمفوپاتیک (Amphopathic) خوانده می شوند. املاح صفراوی و فسفولیپیدها از این نوع ملکولها

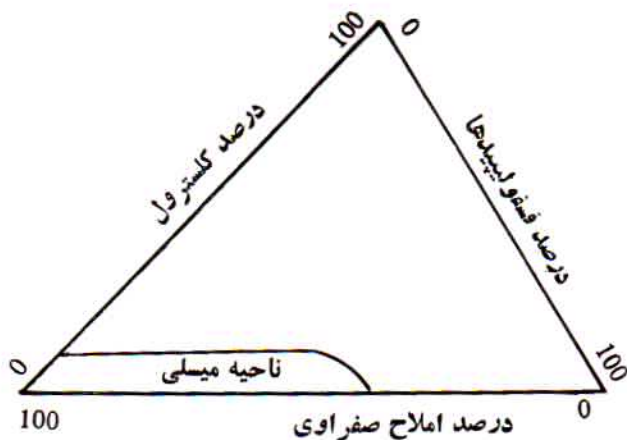
سنگهای مجاری صفراوی از بیماریهای شایع می باشند. در ایالات متحده آمریکا هر سال بیش از پانزده میلیون نفر مبتلا به سنگهای کیسه صفرا وجود دارد و قریب سیصد هزار عمل برداشتن کیسه صفرا انجام میگردد (۱). درباره شیوع این بیماری در ایران ارقام دقیقی موجود نیست ولی کثرت نسبی این بیماری پدیده ای واضح و غیر قابل انکار است.

این سنگها را بر حسب ترکیب شیمیائی شان به سه گروه سنگهای کلسترولی، سنگهای کالسیم دار و سنگهای مختلط تقسیم می کنند (۲). در کشورهای غربی کلسترول، ماده تشکیل دهنده اصلی سنگهای مجاری صفراوی است (۳). در ژاپن تا قبل از گرایش مردم آن سرزمین به خوردن غذاهای نوع غربی سنگهای بیلی روینات کالسیم بسیار شایع بود ولی اخیراً نسبت سنگهای کلسترولی بیشتر شده است. موضوع مورد بررسی در این مقاله تحقیقاتی است که در سالهای اخیر درباره چگونگی تشکیل سنگهای کلسترولی شده است. تشکیل سنگهای صفراوی کلسترولی در درجه اول نتیجه رسوب کلسترول در صفرا است. بنابراین برای فهمیدن علت تشکیل اینگونه سنگها ابتدا باید دید چگونه کلسترول که خود ماده ای غیر قابل حل در آب است در صفرا بصورت محلول وجود دارد. سپس اختلافاتی را که سبب رسوب کلسترول در صفرا می شود مورد بررسی قرار میدهم.

در صفرا کلسترول با املاح صفراوی و فسفولیپیدها ذرات محلول در آبی را که میسل (Micelles) نامیده میشوند تشکیل میدهد. لازم است مختصری درباره میسل و چگونگی آن بحث کنیم.



کلیسترویل به غلظت فسفولیپیدها به علاوه غلظت املاح صفراوی موجود در صفرا است. برای نشان دادن اهمیت این رابطه از فازدیاگرام استفاده می کنند. (۵) فازدیاگرام بطور گرافیک حالات بافازهای فیزیکی مختلفی که این لیپیدها در مجاور هم می توانند داشته باشند را نشان می دهد. اهمیت عملی فازدیاگرام در این است که می تواند بر مبنای داده های حاصله از مدل های تجربی صفرا که بطور مصنوعی از مخلوط کردن مقادیر مختلف کلیسترویل، املاح صفراوی و فسفولیپیدها در آزمایشگاه بدست آمده پیش بینی کند آیا کلیسترویل از یک صفراوی معینی، در فاز میسلی یا فاز بلوری خواهد بود. در ترسیم فازدیاگرام مقادیر نسبی کلیسترویل، فسفولیپیدها و املاح صفراوی بصورت درصد هر یک در مقدار کل این سه ماده بکار می رود و این اعداد بر روی یک دیاگرام مثلثی شکل رسم میشوند. بنا بر این هر مخلوط (یا صفرا) بصورت یک نقطه نشان داده میشود که آن نقطه حالت فیزیکی این سه ماده در صفرا را منعکس خواهد کرد (شکل ۱). در آزمایش هایی که در آنها مقادیر کلیسترویل، فسفولیپیدها و املاح صفراوی بدلتخواه تغییر داده شده است حدود غلظت های کلیسترویل که در میسل مختلط فسفولیپیدها با املاح صفراوی قابل حل است بدست آمده است. از ترسیم این غلظت ها بر روی فازدیاگرام خطی بدست می آید که مشخص کننده حالت فیزیکی یک صفراوی معین از نظر میسلی خواهد بود. هر صفرا که در خارج از این خط قرار گیرد بصورت دو فاز میسلی و بلوری وجود خواهد داشت. اگر صفرا در داخل این خط قرار گیرد این صفرا فقط بصورت میسلی موجود خواهد بود.



شکل ۱- یک فاز دیاگرام مثلثی شکل با خطی که ناحیه میسلی را از ناحیه غیر میسلی جدا میکند. در تمام صفراهایی که منحنی تصویر ترکیبشان از نظر املاح صفراوی، فسفولیپیدها و کلیسترویل زیر خط میسلی قرار می گیرد، کلیسترویل بصورت مخلوط وجود دارد و اثر خارج از این باشد بصورت غیر مخلوط خواهد بود.

هستند. وقتی مولکول های آمفوپاتیک در آب قرار می گیرند قسمت های هیدروفیل آنها بطرف خارج میسل و قسمت های هیدروفوب آنها بطرف داخل ذره میسل قرار می گیرند. قسمت هیدروفوب داخلی خود محیطی است که می تواند بعضی از مولکول ها را که فی نفسه در آب حل نمی شوند حل کند. چون این مولکول ها در داخل میسل قرار می گیرند و خود میسل در آب محلول است نتیجه بصورت محلول در آمدن (Solubilization) مولکول های غیر قابل حل در آب می باشد. این مولکول ها را حل شونده های میسلی (Micellar solutes) نامیده اند. از انواع حل شونده های میسلی، کلیسترویل، اسیدهای چرب و مونو گلیسریدها را می توان نام برد.

چنانکه گفته شد برای تشکیل محلول میسلی، غلظت املاح صفراوی باید مساوی یا بالاتر از غلظت بحرانی میسلی این املاح باشد. مضافاً برای تشکیل، حرارت محیط نیز باید از حد مشخصی بالاتر باشد. این حرارت را حرارت بحرانی میسلی (Critical Micelle Temperature) یا نقطه کرافت (Kraft's point) می نامند. پس شرایط تشکیل محلول میسلی، دارا بودن غلظتی برابر یا بالاتر از غلظت بحرانی میسلی و حرارتی برابر یا بالاتر از حرارت بحرانی میسلی است. نقطه کرافت املاح صفراوی خیلی پایین تر از نقطه انجماد آب است. غلظت بحرانی میسلی آنها در حدود ۲ یا ۳ میلی مول است که خیلی پایین تر از غلظت معموله املاح صفراوی در صفرا (بین ۵۰ تا ۱۵۰ میلی مول) یا در روده کوچک (بین ۶ تا ۱۰ میلی مول) میباشد. بنابراین در شرایط معمولی املاح صفراوی همیشه بصورت محلول میسلی در صفرا یا روده وجود دارند. فسفولیپیدها در میسل های املاح صفراوی حل شده تشکیل میسل های مختلط می دهند.

نتیجه این عمل تورم ذرات میسلی و افزایش ظرفیت این میسل ها در حل کردن موادی نظیر کلیسترویل می باشد. بعبارت دیگر فسفولیپیدهای موجود در صفرا، قابلیت انحلال کلیسترویل را در میسل های املاح صفراوی بالا می برند. از اینجا بسا اهمیت املاح صفراوی و فسفولیپیدهای صفرا در صورت محلول نگاه داشتن کلیسترویل در صفرا می بینیم. برای اینکه کلیسترویل در صفرا بصورت محلول وجود داشته باشد باید رابطه معینی بین غلظت کلیسترویل از یک طرف و مجموع غلظت های فسفولیپیدها با املاح صفراوی از طرف دیگر وجود داشته باشد. بعبارت دیگر اگر غلظت کلیسترویل را در صفرا بالا ببریم، بالاتر از یک حد معین، کلیسترویل بصورت دانه های بلوری شکل در صفرا رسوب خواهد کرد. به همین ترتیب اگر غلظت نسبی فسفولیپیدها و املاح صفراوی از حد معینی کمتر باشد انحلال کلیسترویل در صفرا غیر ممکن خواهد گردید. در حقیقت آنچه که بیش از غلظت مطلق این مواد در صفرا اهمیت دارد رابطه نسبی بین غلظت



را جبران می‌کند (۷). بنابراین در هر دو مورد سنتر روزانه کبدی املاح صفراوی در حد معمولی باقی میماند.

باید یادآوری کرد که ترشح کبدی فسفولیپیدها به ترشح املاح صفراوی بستگی دارد (۳). تقلیل ترشح املاح صفراوی سبب کاهش یافتن ترشح فسفولیپیدها نیز میشود. بنابراین تقلیل ترشح املاح صفراوی از دو طریق سبب برهم خوردن رابطه غلظت کلسترول به غلظت املاح صفراوی و فسفولیپیدهای صفرا میشود. نتیجه نهائی اشباع شدن کلسترول در صفرا و مستعد شدن آن برای سنگ‌زائی میباشد. نتایج کوچک شدن Pool املاح صفراوی در بعضی از بیماریهایی که در آنها سنگ کیسه صفرا شایع است دیده میشود. چنانکه میدانیم املاح صفراوی در کبد از کلسترول درست میشوند و از طریق مجاری صفراوی وارد روده کوچک میشوند. این املاح در انتهای روده باریک جذب شده از طریق ورید باب به کبد برمیگردند.

در کبد این املاح مجدداً تغییراتی کرده و از راه مجاری صفراوی به روده باریک برمیگردند. این عمل گردش روده‌ای - کبدی املاح صفراوی نام دارد. جذب روده‌ای املاح صفراوی بسیار مؤثر است.

در هر گردش فقط ۳ یا ۴ درصد املاح صفراوی کوچک جذب نمی‌شوند و در روده بزرگ دچار تغییرات شده از راه مدفوع دفع میگردند. پس از خوردن هر وعده غذا معمولاً دو بار املاح صفراوی گردش روده‌ای، کبدی دارند. برای ثابت ماندن حجم Pool املاح صفراوی، کبد مقداری از املاح را که روزانه دفع میشود از کلسترول دوباره می‌سازد. بنابراین، اگر بدلیل اختلال در کار یا ساختمان انتهای روده کوچک و یا بدلیل برداشته شدن یا میان بر کردن این قسمت بوسیله اعمال جراحی، جذب املاح صفراوی صورت نگیرد مقدار بیشتری از املاح صفراوی هر روز دفع خواهد شد. هر چند کبد با افزایش سنتر املاح صفراوی در سدد جبران این فقدان برمی‌آید معهذاً ادامه عدم جذب و دفع مداوم املاح صفراوی میتواند به کوچک شدن حجم Pool املاح صفراوی و بالنتیجه سنگ زاشدن صفرا منجر گردد. بدین ترتیب است که در بیماران التهابی روده کوچک و یا پس از جراحی‌های این قسمت از روده، سنگ‌های کیسه صفرا بمقدار فراوان دیده شده است (۸). هم چنین در بیماریهای مزمن کبد نظیر سیروز، نارسائی سلولهای کبدی میتواند باعث تقلیل ترشح و بالنتیجه تقلیل حجم Pool املاح صفراوی شود (۹). و این خود میتواند یکی از علل شیوع سنگهای صفراوی در بیماران مبتلا به سیروز باشد. معهذاً بیشتر سنگهایی که در بیماران مبتلا به سیروز دیده شده است از نوع پیگمانتی میباشد. در بعضی از حیوانات آزمایشگاهی، تقلیل Pool املاح صفراوی باعث کمبود اسیدهای چرب حیاتی در غذا بصورت علت اصلی شیوع سنگهای صفراوی در آنها محسوب شده است (۳). چنین کمبودی در بیماران مبتلا به سنگهای صفراوی مشاهده نشده است. نقش تغذیه در ایجاد سنگهای

اختلالات بیوشیمیک صفرا در بیماران مبتلا با سنگهای کلسترولی - مجاری صفراوی (۳):

بطور کلی میتوان گفت که صفراهای سنگ‌زا (Lithogenic biles) شامل مقدار زیادتری کلسترول و مقدار نسبی کمتری فسفولیپید و املاح صفراوی میباشد. در بعضی از این صفراها مقدار لیزولستین بیشتر از معمول بوده است. بسیاری از صفراهای سنگ‌زا وقتی بر روی دیالگرام مثلثی شکل ترسیم میگردند در خارج از خطی که فاز میلی را مشخص می‌کند قرار میگیرند. بنابراین، این صفراها باید بصورت یک سیستم فیزیکی دوفازی که شامل میسل‌های مختلط و بلورهای کلسترول است نگریسته شود. در حقیقت بسیاری از صفراهای سنگ‌زا دارای بلورهای کلسترول می‌باشند که مبین اشباع بودن این صفراها از کلسترول است. برای مطالعه علت تشکیل این صفراهای غیر طبیعی باید مراحل را که مربوط به چگونگی کار سلولهای کبدی است از عواملی که ممکن است در کیسه صفرا بر روی صفرا اثر گذارد جدا کرد.

**عوامل کبدی سنگ‌زائی:** تحقیقات سالهای اخیر در افرادی که دچار سنگهای مجاری صفراوی هستند نشان می‌دهد که در این بیماران صفرا مفرشه از طرف کبد (صفرا کبدی) غیر طبیعی و اشباع شده از کلسترول است.

مکانیسم اختلال کار سلولهای کبدی که منجر به ترشح چنین صفراهایی میشود دقیقاً معلوم نیست. از نظر ساختمان میکروسکپی و اولترا میکروسکپی، کبد در این بیماران کاملاً طبیعی و محتوی کلسترول کبد و ظرفیت بهم بستن اسیدهای صفراوی با تورپن و گلیکوکول کبد در حد معمولی است. آزمایش‌های معموله کبدی هیچ‌گونه اختلالی را نشان نمی‌دهد.

اختلال اصلی در اینستکه Pool املاح صفراوی در بیماران مبتلا به سنگهای صفراوی کوچکتر از افراد معمولی است (۳). اندازه‌گیری این pool بوسیله چند گروه از محققین نشان داده است که در بیماران مبتلا به سنگهای کیسه صفرا این pool در حدود نصف افراد سالم است (۶). در ابتدا تصور میشد که کم بودن pool املاح صفراوی علت اصلی سنگ‌زا بودن صفرا در بیماران مبتلا به سنگهای صفراوی است، معهذاً تحقیقات جدیدتر نشان میدهد که تنظیم حجم پول املاح صفراوی به گردش روده‌ای کبدی این املاح بستگی دارد (۷). بدین ترتیب که با کم شدن pool املاح صفراوی تعداد گردش روده‌ای - کبدی آنها افزایش پیدا می‌کند و بنابراین مقدار مطلق املاح صفراوی که به کبد برمیگردد ثابت باقی میماند. برعکس در شرایطی نظیر بیماری اسپرو (Sprue) که در آن گردش روده‌ای - کبدی املاح صفراوی بکندی انجام میگیرد pool املاح صفراوی بزرگتر میشود و این امر تعداد کم گردش روده‌ای - کبدی املاح صفراوی در روز



دی گلو کورونیدیل بیلی روبین به بیلی روبین آزاد میشوند که بعد بصورت بیلی روبینات کلسیم در کیسه صفرا رسوب می کند .

در بیماریهای همولیتیک که سنگهای صفراوی حاوی بیلی روبین بسیار شایع است، کلسترول بمقدار معمولی در صفرا وجود دارد و ترسیم فاز دیاگرام این صفراها آنها را در حدود فاز میسلی نشان می دهد . از آنچه گذشت میتوان نتیجه گرفت که در نتیجه تحقیقات جدید نقش اصلی سنگ زائی به کبد داده شده است . ظاهراً تشکیل سنگهای صفراوی در سه مرحله انجام می گیرد . اول ترشح صفراوی سنگ زا بوسیله کبد که از کلسترول اشباع یافوق اشباع شده است . دوم رسوب بلورهای کلسترول در صفرا . سوم - جمع شدن این بلورها بدور هسته ای از مواد مخاطی یا بیلی روبینات کلسیم که سبب بزرگ شدن سنگ میشود . رسوب متعاقب لایه های کلسترول حجم سنگ را بیشتر خواهد کرد . هر چند تحقیقات دانشمندان در ابتدا افتراق بین صفراهای بیماران مبتلا به سنگ کیسه صفرا از صفراهای افراد فاقد این سنگها از روی ترسیم آنها بر روی فاز دیاگرام بصورت قاطع نشان میداد، تحقیقات یکی دو سال اخیر ثابت کرده است که چنین تمایز قاطع بین این دو گروه وجود ندارد . مثلاً در یکی از این مطالعات ، صفراوی حاصل از بیماران مبتلا به سنگهای صفراوی با افراد معمولی مقایسه شده بود (۱۱) . نتیجه آن بود که در بسیاری از افراد مبتلا به سنگهای کیسه صفرا ترسیم صفرا بر روی فاز دیاگرام ، این صفراها را در داخل خط میسلی نشان میداد و در برخی از افراد معمولی ، صفراها خارج از این خط قرار داشت . اندازه گیری ترشح روزانه وساعت بساعت صفرا در بیماران مبتلا به سنگهای مجاری صفراوی افراد بدون سنگ نشان میدهد که از نظر مقدار نسبی کلسترول ، املاح صفراوی و فسفولیپیدها تفاوت فاحشی بین این دو گروه وجود ندارد (۱۲) . از طرف دیگر در حالت ناشتا مقدار املاح صفراوی که از طریق جذب روده به کبد میرسد تقلیل می یابد . در نتیجه ترشح کبدی فسفولیپیدها بطور محسوسی نسبت به کلسترول کمتر میشود و صفرا خاصیت سنگ زائی پیدا می کند .

چنین سلسله مراتبی هم در افراد معمولی هم در بیماران مبتلا به سنگ مجاری صفراوی اتفاق می افتد و بنابراین صفرا در همه افراد در حالت ناشتا خاصیت سنگ زائی پیدا می کند (۱۲) . بدین ترتیب تحقیقات درباره مکانیسم سنگ زائی در حال حاضر پس از متهم کردن کبد بعنوان عامل اصلی سنگ زائی به عوامل خارج کبدی و نوع تغذیه روی آورده است . از طرف دیگر تشخیص سنگ زا بودن صفرا که در مرحله اول چنین آسان بنظر می رسید باتوسعه تحقیقات در این مورد خیلی مشکل تر و پیچیده تر شده است . شاید بجای خطی که بر روی فاز دیاگرام ، فاز میسلی را از فاز غیر میسلی

صفراوی مشخص نیست . مطالعات اخیر نشان داده است ، غذاها میکه برای پائین آوردن کلسترول خون بکار میروند و از چربیهای اشباع نشده و یا استرولهای گیاهی سرشارند میتوانند سنگ در انسان ایجاد کنند (۱۰) .

#### عوامل موجود در کیسه صفرا که به سنگ زاشدن صفرا کمک میکنند (۳):

هر چند وجود کیسه صفرا برای تشکیل سنگهای صفراوی مطلقاً لازم نیست معیناً اکثر سنگها در کیسه صفرا تشکیل میگردند . بنابراین اختلالات کار و ساختمان کیسه صفرا میتواند در ایجاد سنگهای صفراوی مؤثر باشد . در شرایط معمولی قسمت اعظم پول املاح صفراوی در کیسه صفرا متمرکز است . اگر خالی شدن کیسه صفرا بکندی انجام گیرد این امر میتواند به یک نوع تقلیل فعالیت پول (Pool) املاح صفراوی منجر شود . تخلیه کیسه صفرا در دوران حاملگی ، در فاز پروژسترون قاعدگی ، بعد از قطع عصب پنوموگاستریک و در خواب ، بکندی انجام میگیرد . مضافاً توقف بیش از حد سنگهای کوچک در کیسه صفرا میتواند با رسوب متعاقب لایه های کلسترول به بزرگ شدن حجم این سنگها کمک کند . تشکیل هسته مرکزی سنگهای صفراوی و رسوب بلورهای کلسترول از میسل های مختلط ناپایدار در صفراهای سنگ زا ظاهراً در کیسه صفرا انجام میگیرد . چگونگی دقیق این امر در حال حاضر مشخص نیست . لیپوسومها ، سلولهای مخاطی جدا شده و یا مواد مخاطی (مو کو پروتئین های) مترشح از طرف مجاری صفراوی میتوانند در تشکیل هسته مرکزی سنگها نقش اصلی را بازی کنند . چنانکه میدانیم در مرکز سنگهای صفراوی معمولاً مقداری مواد مخاطی دیده میشود . این مواد با افزایش چسبندگی صفرا سبب توقف بلورهای کلسترول در کیسه صفرا می شوند . بعلاوه با چسبیده شدن املاح صفراوی به این مواد غلظت نسبی املاح صفراوی در کیسه صفرا میتواند تقلیل پیدا کند و شرایط اشباع شدن کلسترول در صفرا فراهم آید .

نقش عفونت که در سابق در تشکیل سنگهای صفراوی با اهمیت فراوان تلقی می شد کاملاً روشن نیست . بعضی میکروبها ممکن است با ترشح آنزیم مخصوص بنام فسفولیپاز - آ ، موجب هیدرولیز فسفولیپیدها به اسیدها چرب و لیزولستین شوند . جذب اسیدهای چرب از طرف مخاط کیسه صفرا میتواند سبب اختلال در تعادل میسل های صفراوی و بالنتیجه رسوب کلسترول گردد . معیناً بنظر نمیرسد که این مکانیسم در تشکیل سنگهای کلسترولی شایع در کشورهای غربی تأثیری اساسی داشته باشد . در مورد سنگهای بیلی روبینات کلسیم که در ژاپنی ها تا قبل از مصرف غذاهای نوع غربی شایع بود عفونت مجاری صفراوی بوسیله اشریشیا کولی (Escherichia coli) عامل مؤثری برای تشکیل سنگها است . این میکروبها با ترشح آنزیمی بنام بتا - گلو کورونیداز (B-Glucuronidase) سبب هیدرولیز -



بالا رفتن موقت فسفاتاز قلیائی سرم و یاترانس آمینازها مشاهده شد. بافت برداری کبد هیچ ضایعه مشخصی را نشان نداد. خلاصه اینکه در این بیماران استعمال این دارو با عواقب و ناراحتی‌های مهمی همراه نبود. مطالعات بعدی که بوسیله همین گروه و محققین دیگر انجام گرفت از یک طرف مؤثر بودن اسید کنودئو کسی کولیک در درمان سنگهای کلسترولی کیسه صفرا و از طرف دیگر بی‌خطر بودن آنرا تأیید کرد (۱۶ و ۱۵). تحقیقاتیکه فعلا در حال انجام است هیچگونه دلیلی که باعث قطع استعمال این دارو شود بدست نداده است. یکی از اختلالاتی که ممکن است با استعمال این دارو پیدا شود زیاد شدن Pool کلسترول و نتایج حاصله از این امر می‌باشد. دیگر اینکه اسید کنودئو کسی کولیک در روده بزرگ تبدیل با اسید صفراوی دیگری (بنام Lithocholic Acid) اسیدلیتو کولیک میشود که در حیوانات میتواند ایجاد ضایعات کبدی کند (۸).

با استعمال اسید کنودئو کسی کولیک pool این اسید صفراوی و pool کلی اسیدهای صفراوی صفرا که قبل از درمان کوچکتر از معمول بوده است بطور قابل ملاحظه‌ای افزایش می‌یابد و رابطه غلظت املاح صفراوی با ضافه فسفولیپیدها به غلظت کلسترول بالا می‌رود. این تغییر باعث حل شدن بیشتر کلسترول در صفرا شده بتدریج حجم سنگها را کم می‌کند و بعضی سنگها کاملا ناپدید میشوند.

از آنچه گذشت میتوان نتیجه گرفت که انطباق و بکار بردن تحقیقات علمی در مورد چنین بیماریهایی میتواند نتایج درخشانی بیار آورد. در زمان حاضر، اسید کنودئو کسی کولیک فقط بطور تجربی در مراکز محدودی مورد استفاده قرار گرفته است و هنوز بصورت دارویی قابل استفاده از طرف جامعه پزشکی بیابازار نیامده است. مسائلی که در مورد استعمال این دارو در درمان سنگهای صفراوی مطرح میباشند عبارتند از: ۱- موارد استعمال دارو ۲- حد اقل مقدار مؤثر دارو ۳- طول مدت درمان ۴- عوارض و اثرات جانبی استعمال آن و بالاخره چگونگی و کیفیت پی گیری بیمارانی که پس از استعمال این دارو سنگهای صفراوی خود را از دست میدهند. در گزارشهای منتشر شده دارو فقط به افرادی داده شده است که در پرتو نگاری دارای کیسه صفراوی فعال و دارای سنگهای غیرحاجب (Radiolucent) بوده و بنابراین احتمالا کلسترولی میباشند. مقادیر مؤثر دارو بین ۰/۵ گرم و ۲ گرم در روز بوده است. فقدان عوارض و اثرات جانبی مهم کرا را مورد تأیید قرار گرفته است. معهذا روشن شدن همه این نکات احتیاج به زمان و احتمالا کشف ماده یا مواد جدیدی خواهد داشت. با این همه میتوان گفت که بالاخره درمان دارویی مؤثر و قاطع لاقط نوعی از سنگهای صفراوی صورت تحقیق بخود پذیرفته است.

جدا میکند یک «ناحیه ناپایداری» وجود دارد که صفرا وقتی در آن قرار میگردد خاصیت سنگ زائی پیدا کرده سنگهای کلسترولی ایجاد می‌کند (۱۱). بهر حال باید اضافه کرد یکی از نتایج عملی این مطالعات باز شدن راه برای درمان دارویی سنگهای کلسترولی صفرا و تحقق بخشیدن به این آرزوی درمانی دور و دراز بود.

**درمان دارویی سنگهای صفراوی:** بر مبنای تحقیقات فوق الذکر هدف درمان دارویی سنگهای صفراوی: زیاد کردن قابلیت انحلال کلسترول در صفراهای سنگ زا می‌باشد. این امر یا بوسیله کم کردن غلظت نسبی کلسترول و یا افزودن غلظت نسبی املاح صفراوی و فسفولیپیدها در صفرا امکان پذیر میگردد تا رابطه غلظت کلسترول به غلظت املاح صفراوی با ضافه فسفولیپیدها در جهت انحلال بیشتر و یا غیر اشباع شدن کلسترول در صفرا تغییر کند. استعمال موادی که بدون دخالت املاح صفراوی و فسفولیپیدها قابلیت حل شدن کلسترول در صفرا را زیاد کنند نیز میتواند هدف دیگری از این نوع درمان باشد.

با در نظر گرفتن آنچه که از تقلیل pool املاح صفراوی در بیماران مبتلا به سنگ کیسه صفرا گفته شد یکی از طریق رسیدن باین هدف عبارت از بالا بردن pool املاح صفراوی در این بیماران بوسیله دادن املاح صفراوی بود. استعمال یکی از املاح صفراوی طبیعی یعنی اسید کولیک (Cholic Acid) در این بیماران با وجود بالا بردن pool املاح صفراوی هیچگونه تغییری در رابطه غلظت کلسترول به غلظت املاح صفراوی با ضافه فسفولیپیدها در جهت انحلال بیشتر کلسترول ایجاد نکرد (۱۳). از طرف دیگر استعمال یکی دیگر از املاح صفراوی بنام اسید کنودئو کسی کولیک (Chenodeox-ycholic Acid) نتایج قابل ملاحظه‌ای بیار آورد. این ماده شیمیائی که معمولا بوسیله کبد انسان ترشح میشود، یکی از املاح صفراوی اولیه است که از راه دهان به بیماران مبتلا به سنگ کیسه صفرا داده شد. pool املاح صفراوی در این بیماران افزایش پیدا کرد و رابطه غلظت کلسترول به غلظت املاح صفراوی با ضافه فسفولیپیدهای صفرا در جهت حل شدن بیشتر کلسترول تغییر یافت. یکی از اولین گزارشهای موفقیت استعمال این دارو در سال ۱۹۷۲ از کلینیک مایو در مورد هفت بیمار مبتلا به سنگ صفرا بوده که مقدار ۷۵٪ تا ۴/۵ گرم از این دارو در روز برای ۶ تا ۲۲ ماه به آنان داده شد (۱۴). در چهار تن سنگهای کیسه صفرا یا بکلی از بین رفت و یا اندازه شان بسیار تقلیل پیدا کرد. در سه مورد تغییر فاحشی در اندازه سنگها ملاحظه نشد. عوارض مهمی در ضمن استعمال این دارو در افراد فوق الذکر دیده نشد. در نتیجه مصرف مقدار زیاد دارو گاهی اسهال باعث ناراحتی بیماران بود که با تقلیل مقدار دارو برطرف شد. کلسترول خون در هیچ یک از این بیماران بالا نرفت. در بعضی

## REFERENCES

- 1- Isselbacher, K J, A medical treatment for gallstone. N. Engl. J. Med 286: 40-42, 1972.
- 2- Sutor, DJ, Wooley, SE, The nature and incidence of gallstones containing calcium. Gut 14: 215-220, 1973.
- 3- Bouchier, IAD: Gallstone formation. Lancet 1: 711-715, 1971.
- 4- Carey, MC, Small, DM: The characteristics of mixed micellar solution with particular reference to bile. Amer. J. Med. 49: 590-608, 1970.
- 5- Admirand, WH, Small, DM: The physicochemical basis of cholesterol gallstone formation in man. J. Clin. Invest. 47: 1043-1052, 1968.
- 6- Vlahcevic ZR, Bell CC Jr., Buhac I, et al: Diminished bile acid pool size in patients with gallstones. Gastroenterology 59: 165-173, 1968.
- 7- Low-Ber, TS, Pomare, EW: Regulation of bile salt pool size in man. Brit. Med. J 1: 338-340, 1973.
- 8- Heaton, KW, Read, AE: Gallstones in patients with disorders of the terminal ileum and disturbed bile salt metabolism. Br. Med. J. 2: 494-496, 1969.
- 9- Bouchier, IAD: Postmortem study of the frequency of gallstones in patients with cirrhosis of the liver. Gut. 10: 705-710, 1969.
- 10- Sturdevant, RAL, Pearce, ML, Dayton, S.: Increased gallstone prevalence in men on serum-cholesterol-lowering diets. N. Engl. J. Med 288: 24-26, 1973.
- 11- Heller, F, Bouchier, IAD. Cholesterol and bile salt studies on the bile of patients with cholesterol gallstones: Gut 14: 83-88, 1973.
- 12- Northfield, TC, Hofman, AF: Biliary lipid secretion in gallstone patients. Lancet 1: 147-148, 1973.
- 13- Thistle, JL, Schoenfield, LJ: Induced alterations in composition of bile of persons having cholelithiasis. Gastroenterology 61: 488-496, 1971.
- 14- Danzinger, RG, Hofmann, AF, Schoenfield, LJ, et al.: Dissolution of cholesterol gallstones by chenodeoxy-cholic acid. N. Engl. J. Med 286: 1-8, 1972.
- 15- Thistle, J.L, Hofman, A.F.: Efficacy and specificity of chenodeoxycholic acid therapy for dissolving gallstones. N. Engl. J. Med 289: 655-659, 1973.
- 16- Bell, G.D, Whitney, B, Dowling, R. H. : Gallstone dissolution in man using chenodeoxycholic acid. Lancet 2: 1213-1216, 1972.